

Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID

П.Е. Колесников¹✉, А.А. Визель¹, А.Р. Абашев²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² Министерство здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Используя специализированную шкалу оценки усталости, выявить факторы риска формирования синдрома усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, на разных периодах наблюдения — при long-COVID и post-COVID.

Дизайн. Ретроспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов — 60 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, Me — 58 (50–64) лет, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным ПЦР-подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Усталость выявлена у 66% из них. В зависимости от срока после выписки из стационара пациенты были разделены на группы long-COVID (до 12 недель включительно) и post-COVID (более 12 недель). Усталость оценивалась при помощи валидированной шкалы Fatigue Assessment Scale (FAS). При количестве баллов 21 и более усталость считается клинически значимой. В качестве возможных предикторов усталости рассматривались ключевые воспалительные маркеры (ферритин, С-реактивный белок, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, скорость оседания эритроцитов) и различные медицинские вмешательства (вакцинация, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, применение этиотропной и антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе), данные о которых взяты из медицинской документации.

Результаты. Ключевые воспалительные маркеры, ассоциированные с тяжестью острой фазы COVID-19, имеют разную прогностическую ценность при оценке усталости. Статистически значимая связь выявлена между синдромом усталости, оцененным по шкале FAS, и нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением при поступлении в стационар ($p = 0,042$), скоростью оседания эритроцитов при выписке ($p = 0,013$), уровнем ферритина при выписке ($p = 0,021$), тогда как подобная связь между баллом по шкале FAS и уровнем С-реактивного белка не найдена ни при госпитализации ($p = 0,775$), ни при выписке из стационара ($p = 0,272$). Различные медицинские вмешательства также связаны с формированием синдрома усталости. Пациенты, перенесшие госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии, значимо чаще отмечали синдром усталости ($p = 0,044$, для периода long-COVID, $p = 0,006$), значимым был протекторный эффект вакцинации ($p = 0,002$, для post-COVID $p = 0,009$). Не выявлена связь между синдромом усталости и амбулаторным применением этиотропной терапии ($p = 0,459$) или антикоагулянтов ($p = 0,358$).

Заключение. Синдром усталости после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением легких связан с особенностями проводимой терапии и уровнями некоторых лабораторных маркеров во время острой фазы инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, long-COVID, post-COVID, усталость, шкала оценки усталости Fatigue Assessment Scale, маркеры воспаления.

Для цитирования: Колесников П.Е., Визель А.А., Абашев А.Р. Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID. Доктор.Ру. 2024;23(1):15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-15-20

Evaluation of the Association of Fatigue Syndrome with Levels of Key Inflammatory Markers and Various Medical Interventions in Long-COVID and Post-COVID Patients

P.E. Kolesnikov¹✉, A.A. Vigel¹, A.R. Abashev²

¹ Kazan State Medical University; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 40/11 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

ABSTRACT

Aim. Using a specialized fatigue rating scale, to identify risk factors for fatigue syndrome formation in patients hospitalized for COVID-19-induced lung damage at different follow-up periods — at long-COVID and post-COVID.

Design. A retrospective observational study.

Materials and methods. The study included 100 patients — 60 women and 40 men aged 25 to 84 years, Me — 58 (50–64) years, who underwent hospitalization for lung lesions caused by PCR-confirmed COVID-19 infection. Fatigue was detected in 66% of them. Patients were divided into long-COVID (up to 12 weeks) and post-COVID (more than 12 weeks) groups according to the time period after hospital discharge. Fatigue was assessed using the validated Fatigue Assessment Scale (FAS). With a score of 21 or more, fatigue was considered clinically

✉ Колесников Павел Евгеньевич / Kolesnikov, P.E. — E-mail: poulk17@gmail.com

significant. Key inflammatory markers (ferritin, C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate) and various medical interventions (vaccination, transfer to the intensive care unit, use of etiotropic and anticoagulant therapy at the outpatient stage) were considered as possible predictors of fatigue, the data on which were taken from medical records.

Results. Key inflammatory markers associated with the severity of acute COVID-19 have different prognostic value in the assessment of fatigue. A statistically significant association was found between fatigue syndrome as assessed by FAS and neutrophil-lymphocyte ratio at hospital admission ($p = 0.042$), erythrocyte sedimentation rate at discharge ($p = 0.013$), ferritin level at discharge ($p = 0.021$), whereas a similar association between FAS score and CRP level was not found either at hospital admission ($p = 0.775$) or at hospital discharge ($p = 0.272$). Various medical interventions were also associated with the formation of fatigue syndrome. Patients who underwent hospitalization in the intensive care unit were significantly more likely to report fatigue syndrome ($p = 0.044$, for the long-COVID period $p = 0.006$), the protective effect of vaccination was significant ($p = 0.002$, for post-COVID $p = 0.009$). No association was found between fatigue syndrome and outpatient use of etiotropic therapy ($p = 0.459$) or anticoagulants ($p = 0.358$).

Conclusion. Fatigue syndrome after a COVID-19 with lung lesions is associated with the features of the therapy administered and the levels of some laboratory markers during the acute phase of infection.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, long-COVID, post-COVID, fatigue, Fatigue Assessment Scale, inflammatory markers.

For citation: Kolesnikov P.E., Vigel A.A., Abashev A.R. Evaluation of the association of fatigue syndrome with levels of key inflammatory markers and various medical interventions in long-COVID and post-COVID patients. Doctor.Ru. 2024;23(1):15–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-15-20

ВВЕДЕНИЕ

Вскоре после начала пандемии COVID-19 врачи и пациенты по всему миру столкнулись с множеством длительно сохраняющихся симптомов после острой фазы инфекции. Единая общепринятая классификация этого феномена на сегодняшний день не разработана, но чаще всего эксперты рекомендуют выделять два периода: long-COVID длительностью до 12 недель включительно и post-COVID длительностью более 12 недель [1]¹. Важной проблемой после COVID-19 остается синдром усталости, частота которого у выживших, оцененная без использования инструментов объективизации, — 9,7–87% [2, 3].

С начала пандемии и до настоящего времени активно ведется поиск возможных предикторов развития long- и post-COVID. Однако отсутствие общепризнанных инструментов объективизации и выраженная гетерогенность популяции перенесших COVID-19 затрудняют изучение описанной проблемы.

Цель исследования: используя специализированную шкалу оценки усталости, выявить факторы риска формирования синдрома усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, на разных периодах наблюдения — при long-COVID и post-COVID.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения соматической реабилитации ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани. По дизайну исследование было ретроспективным наблюдательным. При оценке выраженности усталости у пациентов, страдавших от поражения легких, вызванного COVID-19, использована валидизированная шкала Fatigue Assessment Scale (FAS), она включает 10 вопросов, на каждый из которых можно дать только один ответ. Полученным ответам присваиваются баллы, которое затем суммируются. Сумма баллов 21 и более свидетельствует о клинически значимой усталости [4].

FAS валидизирована членами Российского респираторного общества, адаптирована для использования в виде распечатки и онлайн. Получено письменное согласие разработчиков на применение ее в России, и русскоязычный вариант представлен сайте Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders): https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/fas_rus_anon.html.

Обследованы 100 пациентов — 60 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, Ме — 58 (50–64) лет. При помощи шкалы FAS клинически значимая усталость выявлена у 66% больных.

Выборка была разделена на две группы: пациенты с long-COVID, вошедшие в исследование на сроке до 12 недель включительно после выписки из стационара, и больные с post-COVID, включенные в исследование после 12 недель.

В группу long-COVID вошли 65 больных — 41 (63,1%) женщина и 24 (36,9%) мужчины в возрасте от 26 до 84 лет, Ме — 57 (48–63) лет. FAS — 25 ± 7 (23–27) баллов. Значимая усталость выявлена у 43 (66,2%) человек.

В группу post-COVID включены 35 пациентов — 19 (54,3%) женщины и 16 (45,7%) мужчины в возрасте от 25 до 77 лет, Ме — 60 (54–66) лет. FAS — 25 ± 6 (23–27) баллов. Значимая усталость была у 23 (65,7%) человек.

Критерии включения в исследование: наличие перенесенной ранее вирусной инфекции Sars-COV2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, поражение легких в период острой инфекции, по рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, возраст 18 лет и старше. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 10). Минимальное количество наблюдений, достаточное для получения информации со значимостью 0,05, было определено по таблице К.А. Отдельновой и составило 100 случаев [5].

Все количественные показатели проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова при числе наблюдений менее 50 и критерия Шапиро — Уилка при числе наблюдений 50 и более. При нормальном распределении для описания признака применялись средняя арифметическая величина и стандартное отклонение с доверительным интервалом 95%. При распределении, отличном от нормального, признак описывали с помощью медианы и межквартильного интервала.

Категориальные данные приводились в абсолютных значениях и процентах. t-критерий Стьюдента использовался для сравнения количественных показателей с нормальным распределением, U-критерий Манна — Уитни — в случаях распределения, отличного от нормального.

Анализ сопряженности четырехпольных таблиц проводился при помощи либо критерия χ^2 Пирсона (если ожидаемые

¹ Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022;1(прил.):1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147

значения более 10), либо точного критерия Фишера (если ожидаемые значения 10 и менее). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Связь усталости и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения

Одним из маркеров тяжести при остром течении COVID-19 является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR). Нами проведен анализ связи выраженности воспалительной реакции на момент госпитализации (оцененной по NLR) и синдрома усталости, определенного по шкале FAS. Ассоциация оказалась статистически значимой ($p = 0,042$) (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1. Связь нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) при поступлении и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

Table 1. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at admission and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points

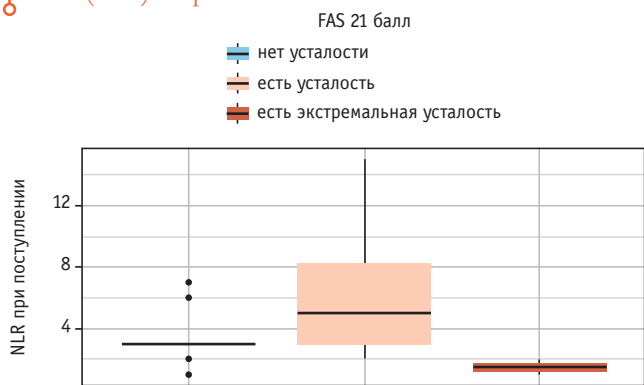
FAS 21 балл	NLR при поступлении		P
	Me	Q ₁ -Q ₃	
Нет усталости (n = 9)	3	3-3	0,042
Есть усталость (n = 12)	5	3-8	
Есть экстремальная усталость (n = 2)	2	1-2	

Примечание. Здесь и в таблицах 2-6 и рисунках 1-4 данные приведены не для всех 100 пациентов, т. к. информация собиралась из медицинской документации, и иногда не все детали были указаны в выписке.

Note. Here and in tables 2-6 and in figures 1-4, the data are presented not for all 100 patients, since the information was gathered from medical records, and sometimes extracts did not contain all information.

Рис. 1. Связь нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) при поступлении и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

Fig. 1. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at admission and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points



При анализе групп по отдельности такую связь выявить не удалось ни при long-COVID ($p = 0,167$), ни при post-COVID ($p = 0,363$).

Связь усталости и скорости оседания эритроцитов

Рутинным методом оценки воспалительной реакции является определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Нами оценена ассоциация синдрома усталости с увеличением СОЭ при выписке (рис. 2, табл. 2).

Выявлена значимая связь количества баллов по шкале FAS и СОЭ при выписке из стационара ($p = 0,013$). Интересно, что подобной связи не было у пациентов с long-COVID ($p = 0,306$), но она обнаружена в post-COVID ($p = 0,029$) (рис. 3, табл. 3).

Рис. 2. Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке

Fig. 2. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge

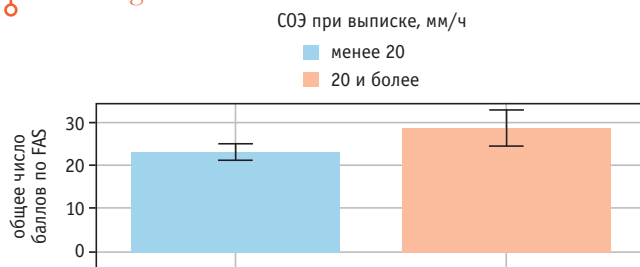


Таблица 2. Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке

Table 2. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge

СОЭ при выписке, мм/ч	Общее число баллов по FAS		P
	M ± SD	95% доверительный интервал	
Менее 20 (n = 31)	23 ± 6	21-25	0,013
20 и более (n = 13)	28 ± 7	24-33	

Рис. 3. Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке у больных с post-COVID

Fig. 3. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge in post-COVID patients

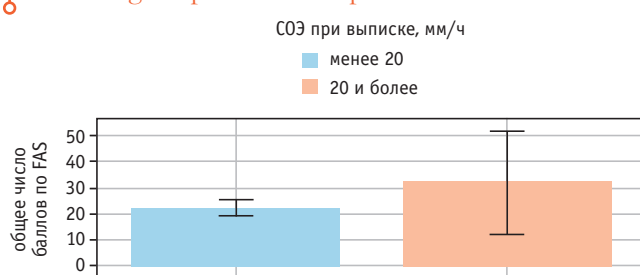


Таблица 3. Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке у больных с post-COVID

Table 3. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge in post-COVID patients

СОЭ при выписке, мм/ч	Общее число баллов по FAS		P
	M ± SD	95% доверительный интервал	
Менее 20 (n = 17)	23 ± 6	19–26	0,029
20 и более (n = 3)	32 ± 8	13–51	

Ассоциация усталости и уровня С-реактивного белка

Еще один рутинный метод оценки выраженности воспалительной реакции — определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Однако статистически значимая связь синдрома усталости и уровня СРБ не установлена ни при госпитализации (p = 0,775), ни при выписке из стационара (p = 0,272).

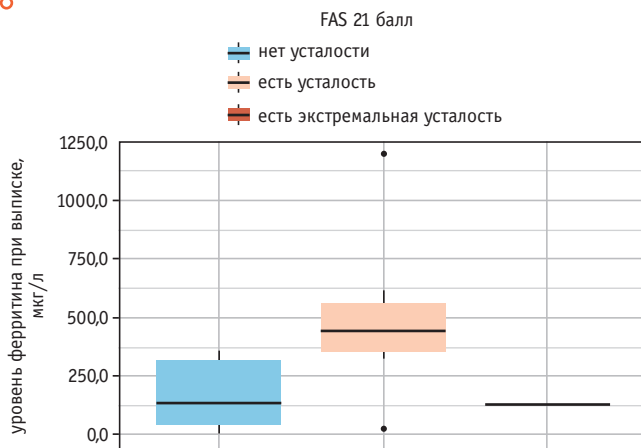
Связь усталости и уровня ферритина

Согласно Временным методическим рекомендациям², для оценки тяжести острой фазы COVID-19 использовался ферритин — также один из белков острой фазы воспаления. Нами обнаружена статистически значимая ассоциация между уровнем ферритина при выписке и выраженностью синдрома усталости (p = 0,021) (рис. 4, табл. 4).

Ассоциация усталости и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

Факт госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не только характеризовал тяжесть течения острой фазы COVID-19, но и был связан с разви-

Рис. 4. Связь уровня ферритина при выписке и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл
Fig. 4. Association between ferritin levels at discharge and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points



тием синдрома усталости у выживших: найдена значимая ассоциация между показателем FAS 21 балл и переводом в ОРИТ (p = 0,044) (табл. 5).

Эта связь оставалась значимой у пациентов с long-COVID (p = 0,006), но не у больных с post-COVID (p = 1,000) (табл. 6).

Таблица 4. Связь уровня ферритина при выписке и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

Table 4. Association between ferritin levels at discharge and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points

FAS 21 балл	Уровень ферритина при выписке, мкг/л		P
	Me	Q ₁ –Q ₃	
Нет усталости (n = 7)	135,2	51,8–317,4	0,021
Есть усталость (n = 10)	447,1	357,4–556,7	
Есть экстремальная усталость (n = 2)	133,0	127,2–138,8	

Таблица 5. Связь показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл и факта перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Table 5. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points and patient transfer to the intensive care unit

FAS 21 балл	Не было перевода в ОРИТ (n = 62)	Был перевод в ОРИТ (n = 10)	P
Нет усталости	19 (30,6)	1 (10,0)	0,044
Есть усталость	39 (62,9)	6 (60,0)	
Есть экстремальная усталость	4 (6,5)	3 (30,0)	

Таблица 6. Связь показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл и факта перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с long-COVID

Table 6. Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points and patient transfer to the intensive care unit in post-COVID patients

FAS 21 балл	Не было перевода в ОРИТ (n = 44)	Был перевод в ОРИТ (n = 6)	P
Нет усталости	13 (29,6)	0	0,006
Есть усталость	28 (63,6)	3 (50,0)	
Есть экстремальная усталость	3 (6,8)	3 (50,0)	

² Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.23). М.: 2023. 250 с.

Связь усталости и вакцинации

Вакцинальный статус также связан с выраженностью синдрома усталости: вероятность встретить его у вакцинированных была меньше, чем у невакцинированных, различия шансов были статистически значимыми (отношение шансов = 0,223; 95% доверительный интервал: 0,081–0,613) (табл. 7).

Интересно, что протекторная роль вакцинации не выявлялась в период long-COVID ($p = 0,263$), а проявляла себя уже у пациентов с post-COVID (табл. 8).

Ассоциация усталости и терапии на амбулаторном этапе

К сожалению, в нашем исследовании не выявлена связь между синдромом усталости и амбулаторным применением этиотропной терапии ($p = 0,459$) или антикоагулянтов ($p = 0,358$) ни при анализе всей выборки, ни при анализе групп с long-COVID и post-COVID по отдельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно одной из предлагаемых гипотез, последствия COVID-19 связаны с неадекватным воспалительным ответом. Так, восьмимесячное исследование, в котором сравнивали 31 пациента с «долгим» COVID-19 (усталостью/одышкой/болью в груди через 4 месяца после инфицирования) и 31 участника группы контроля (здоровые доноры, сдавшие анализы до декабря 2019 г.), выявило повышение активности врожденных иммунных клеток и продукции интерферонов ИФН- β и ИФН- $\lambda 1$, отсутствие наивных Т- и В-клеток. Комбинация медиаторов воспаления ИФН- β , РТХ3, ИФН- γ , ИФН- $\lambda 2/3$ и интерлейкина 6 ассоциировалась с «долгим» COVID-19 с точностью 78,5–81,6% [6].

В метаанализе, посвященном различным биомаркерам у пациентов, перенесших COVID-19, показана статистически значимая связь «долгого» COVID-19 со 113 различными маркерами [7], среди которых ферритин и СРБ. В другом метаанализе, напротив, не найдена связь уровня ферритина с последствиями COVID-19, хотя обнаружена их ассоциация с концентрацией СРБ [8].

В исследовании [9] выявлена связь тяжести течения COVID-19 и длительно сохраняющегося увеличения СОЭ.

В небольшом испанском исследовании указано на ассоциацию NLR и сохраняющихся последствий коронавирусной инфекции [10]. В отдельных группах пациентов продемонстрирована прогностическая значимость NLR и тяжести течения острой фазы COVID-19 [11].

В некоторых исследованиях описана бóльшая распространенность синдрома усталости у больных, проходивших лечение в ОПИТ, чем у госпитализированных в профильные отделения [12, 13].

В испанском исследовании, включавшем 681 пациента, отмечена защитная роль вакцинации в отношении последствий COVID-19 в целом и синдрома усталости в частности [14]. Ретроспективный анализ медицинской документации 240 648 человек выявил, что вакцинированные лица в 7–10 раз реже сообщали о симптомах «долгого»

Таблица 7. Наличие синдрома усталости в зависимости от вакцинации

Table 7. Presence of fatigue syndrome depending on the vaccination status

Факт усталости	Нет вакцинации (n = 79)	Есть вакцинация (n = 21)	P
Нет синдрома усталости	21 (26,6)	13 (61,9)	0,002
Есть синдром усталости	58 (73,4)	8 (38,1)	

Таблица 8. Наличие синдрома усталости в зависимости от вакцинации у пациентов с post-COVID

Table 8. Presence of fatigue syndrome depending on the vaccination status in post-COVID patients

Факт усталости	Нет вакцинации (n = 33)	Есть вакцинация (n = 11)	P
Нет синдрома усталости	8 (24,2)	8 (72,7)	0,009
Есть синдром усталости	25 (75,8)	3 (27,3)	

COVID-19 [15]. В другом исследовании по типу «случай — контроль» вакцинированные участники в 2 раза реже сталкивались с последствиями COVID-19 [16].

Однако ретроспективный анализ электронных медицинских карт 10 024 вакцинированных лиц и 9479 участников контрольной группы не подтвердил ассоциацию между вакцинацией и сохранением симптомов на протяжении 6 месяцев [17].

Более детальную информацию о протекторном эффекте вакцинации приводят авторы метаанализа [18]: вакцинация двумя дозами ассоциировалась с более низкой частотой post-COVID и усталости, тогда как у пациентов с long-COVID такой связи не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С синдромом усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, связаны выраженность физиологического стресса на момент госпитализации (оцененная при помощи NLR), сохраняющееся после лечения воспаление (повышенные уровень ферритина и СОЭ). При этом факт лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии связан с формированием синдрома усталости, вероятно, в большей степени у больных в период long-COVID, а протекторный эффект вакцинации выражен у пациентов с post-COVID.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Колесников П.Е. — обзор публикаций по теме статьи, подбор собственных данных, написание и редактирование текста рукописи; Визель А.А. — создание концепции статьи, проверка критически важного содержания, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации; Абашев А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание введения, обсуждения.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kolesnikov, P.E. — literature review, collection and processing of material, text development; Vigel, A.A. — concept of the article,

checking critical content, correcting the article, approval of the final version of the article; Abashev, A.R. — literature review, writing the introduction, discussion.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that there was no external funding in conducting the study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 10).

The study was conducted with voluntary informed consent from the patients. The study was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical University (excerpt from protocol No. 10).


Об авторах / About the authors

Колесников Павел Евгеньевич / Kolesnikov, P.E. — аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0009-0004-3144-3143>. E-mail: poulk17@gmail.com

Визель Александр Андреевич / Vizeĭ, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

Абашев Альмир Рашидович / Abashev, A.R. — к. м. н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан, Министерство здравоохранения Республики Татарстан. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 40/11. eLIBRARY.RU SPIN: 8920-2513. <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>. E-mail: Almir.Abashev@tatar.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
- Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur*. 2021;6:100122. DOI: 10.1016/j.lanpe.2021.100122
- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
- Drent M., Lower E.E., De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur. Respir. J.* 2012;40(1):255–63. DOI: 10.1183/09031936.00002512
- Баврина А.П. Основные понятия статистики. Медицинский альманах. 2020;3(64):101–11. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medical Almanac*. 2020;3(64):101–11. (in Russian)
- Phetsouphanh C., Darley., Wilson D.B., Howe A. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):210–16. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
- Lai Y.J., Liu S.H., Manachevakul S., Lee T.A. et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. *Front. Med.* 2023;10: 1085988. DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988
- Yong S.J., Halim A., Halim M., Liu S. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev. Med. Virol.* 2023;33(2):e2424. DOI: 10.1002/rmv.2424
- Marsán-Suárez V., Casado-Hernández I., Hernández-Ramos E., Díaz-Domínguez G. et al. Biomarkers of sequela in adult patients convalescing from COVID-19. *Adv. Biomark. Sci. Technol.* 2022;4: 36–53. DOI: 10.1016/j.abst.2022.10.001
- Maamar M., Artime A., Pariente E., Fierro P. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022;38(6):901–9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991
- Mutinelli-Szymanski P., Hude I., Merle E., Lombardi Y. et al. Neutrophil:lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in haemodialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2020;14(1): 124–31. DOI: 10.1093/ckj/sfaa194
- Halpin S., McIvor C., Whyatt G., Adams A. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2020; 93(2):1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
- Taboada M., Cariñena A., Moreno E., Rodríguez N. et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J. Infect.* 2021;82(4):e31–3. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
- Romero-Rodríguez E., Pérula-de Torres L.A., Castro-Jiménez R., González-Lama J. et al. Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms. *Front. Med.* 2022;9:1016013. DOI: 10.3389/fmed.2022.1016013
- Simon M.A., Luginbuhl R.D., Parker R.H. Reduced incidence of Long-COVID symptoms related to administration of COVID-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after. *medRxiv*. 2021;2021.11.17.21263608. DOI: 10.1101/2021.11.17.21263608
- Antonelli M., Penfold R.S., Merino J., Sudre C.H. et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(1):43–55. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00460-6
- Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav. Immun.* 2022;103:154–62. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.013
- Watanabe A., Iwagami M., Yasuhara J., Takagi H. et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(11): 1783–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.008 

Поступила / Received: 11.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 01.02.2024